Aus dem Institut für Pathologie des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. S. Blümcke

LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AN BIOPSATEN VON PATIENTEN MIT MORBUS FABRY

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Atanassow
aus Gorno-Sahrane

1978

Aus dem Institut für Pathologie
des Klinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin

Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.S. Blümcke

LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AN BIOPSATEN VON PATIENTEN MIT MORBUS FABRY

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Peter Atanassow

Gorno-Sahrane

Referent: (Dr.-Vater) Prof. Dr. med S. Blümcke

Korreferent: Prof. Dr. H.-J. Stolpmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. 10. 1978

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Patientengut	3
	1. Kasuistik	3
	a) Fall 1	3
	b) Fall 2	6
	c) Fall 3	7
	2. Laboruntersuchungen	8
	a) zur klinisch nephrologischen Diagnostik	8
	b) zur biochemischen Analyse	9
III.	Biochemische Daten	9
IV.	Morphologische Untersuchungen	11
	1. Art des Materials	11
	2. Angaben zur Methode	11
	3. Lichtmikroskopische Befunde am Nierengewebe	12
	4. Elektronenmikroskopische Befunde am Nierengewebe	13
	a) Glomeruläre Veränderungen (Pat. W.)	13
	b) Tubuläre Veränderungen (Pat. W.)	14
	c) Glomeruläre Veränderungen (Pat. T.)	15
	d) Tubuläre Veränderungen (Pat. T.)	16
	5. Übrige morphologische Befunde	16
V.	Ergebnisse der Weltliteratur	18
VI.	Diskussion	20
VII.	Zusammenfassung	25
VIII.	Literaturverzeichnis	27
IX.	Tabellen und Abbildungen	34

Referent: (Dr.-Vater) Prof. Dr. med S. Blümcke

Korreferent: Prof. Dr. H.-J. Stolpmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. 10. 1978

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Patientengut	3
	1. Kasuistik	3
	a) Fall 1	3
	b) Fall 2	6
	c) Fall 3	7
	2. Laboruntersuchungen	8
	a) zur klinisch nephrologischen Diagnostik	8
	b) zur biochemischen Analyse	9
III.	Biochemische Daten	9
IV.	Morphologische Untersuchungen	11
	1. Art des Materials	11
	2. Angaben zur Methode	11
	3. Lichtmikroskopische Befunde am Nierengewebe	12
	4. Elektronenmikroskopische Befunde am Nierengewebe	13
	a) Glomeruläre Veränderungen (Pat. W.)	13
	b) Tubuläre Veränderungen (Pat. W.)	14
	c) Glomeruläre Veränderungen (Pat. T.)	15
	d) Tubuläre Veränderungen (Pat. T.)	16
	5. Übrige morphologische Befunde	16
V.	Ergebnisse der Weltliteratur	18
VI.	Diskussion	20
VII.	Zusammenfassung	25
VIII.	Literaturverzeichnis	27
IX.	Tabellen und Abbildungen	34

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544719_0017

I. Einleitung

Die Fabry'sche Erkrankung - das Angiokeratoma corporis diffusum universale - ist eine seltene, phosphatidspeichernde Erbkrankheit, die zu charakteristischen Veränderungen an der Haut (45, 46, 60) und an inneren Organen führt (1, 19, 23, 26, 32). Es handelt sich wie Wise und Mitarbeiter (63) 1962 zeigen konnten, um ein geschlechtsgebundenes Erbleiden mit konstanter Penetranz bei den homozygoten männlichen Genträgern und gelegentlicher Penetranz bei den heterozygoten weiblichen Individuen. Da sich diese Speicherkrankheit an den verschiedenen Organen und Gewebssystemen unterschiedlich manifestieren kann, verläuft die Erkrankung im allgemeinen polysymptomatisch. So können z.B. die Hautveränderungen - die im allgemeinen das Kardinalsymptom darstellen - fehlen (57). In einem hohen Prozentsatz (63 %) findet sich eine Nierenbeteiligung mit uncharakteristischer Symptomatik. Eine bioptisch - morphologische Abklärung kann in diesen Fällen wegen der charakteristischen glomerulären Strukturveränderungen zur Diagnose des Morbus Fabry führen. Die Veränderungen in den Nieren sind progredient und verursachen nicht selten eine Niereninsuffizienz mit letalem Ausgang in der Urämie.

In der vorliegenden Arbeit werden 3 Fälle von Morbus Fabry klinisch, klinisch-nephrologisch, lichtmikroskopisch, elektronenmikroskopisch und zum Teil auch biochemisch untersucht. Morphologische, insbesondere feinstrukturelle Untersuchungen an Nieren und anderen Organgeweben von Patienten mit Morbus Fabry sind deshalb notwendig, weil sie einerseits die Diagnose sichern und andererseits zur Klassifikation des Krankheitsstadiums klärend beitragen. Weiterhin bieten die feinstrukturellen Untersuchungen Ansatzpunkte für neue Erkenntnisse, insbesondere hinsichtlich einer Klärung der formalen Pathogenese.

Die vorliegende Arbeit ist in 3 Abschnitte unterteilt:

1. Morphologische Auswertung der Biopsate;

2. Gegenüberstellung der klinischen, klinisch-nephrologischen und biochemischen Daten zu den morphologischen Befunden;

3. Zusammenstellung der wichtigsten Daten bei Morbus Fabry aus der Weltliteratur unter Berücksichtigung der eigenen Fälle.

II. Patientengut

Aus Tabelle 1 sind die wichtigsten klinischen Daten der 3 von uns untersuchten Patienten zu entnehmen. Es handelte sich ausschließlich um Männer im Alter von 34, 35 und 40 Jahren, bei denen sich die Krankheit in einer Zeit zwischen 3 und 6 Jahren vor der bioptischen Untersuchung manifestierte. Im Fall 3 war das klassische Leitsymptom des Angiokeratoma corporis diffusum, nämlich die Hautveränderungen, deutlich ausgeprägt. Im Fall 2 waren keine und im Fall 1 nur diskrete Hauterscheinungen nachweisbar. Im Fall 1 führte die Nierenbeteiligung zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.
Im weiteren Krankheitsverlauf wurde dieser Patient transplantiert und zeigte seitens der Lipidstoffwechselstörung eine deutliche Besserung. Im Fall 1 fand sich zudem eine maligne Hypertonie, die mit den Lipidablagerungen in den Gefäßendothelien in Zusammenhang gebracht werden konnte.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Labor-Daten unserer 3 Patienten, insbesondere aus nephrologischer Sicht, zusammengestellt. Im Falle 3 fand sich eine diskrete Proteinurie, Leukozyturie und Erythrozyturie, obwohl seitens der Nierenfunktion, gemessen an der endogenen Kreatinin-Clearance, des Phenolrottestes und des max. Spezifischen Gewichtes im Konzentrationsversuch, noch keine Störung nachweisbar war.

1. Kasuistik:

a) Fall 1 (T., K.), 35 Jahre, männlich

Anamnese:
Seit Jahren brennende Schmerzen in den Armen und Beinen, vereinzelt auch Schmerzattacken im Abdomen, ferner Parästhesien in Händen und Füßen.

1972 wurde erstmals eine Nieren- und Hochdruckerkrankung festgestellt. Die Blutdruckwerte erreichten Spitzen von 300/180 mmHg. Seit Juni 1972 wegen dialysepflichtiger Niereninsuffizienz chronisch intermittierende Hämodialysebehandlung, ohne daß sich der Blutdruck normalisierte.
Im Juli 1973 Nierentransplantation mit guter Organfunktion. Der Blutdruck lag allerdings unter Medikation mit Clonidin, Hydralacin und Ismelin bei Werten zwischen 130 und 160 mmHg systolisch und 80 - 110 mmHg diastolisch.
Anfang 1973 bei konsequenter, antihypertensiver Therapie erneute zum Teil exzessive Blutdruckerhöhung mit Maximalwerten von 280/150 mmHg, was zu einer partiellen Amaurose führte. Da die konservative antihypertensive Therapie komplett ausgeschöpft war, entschloß man sich im November 1973 zur bilateralen Nephrektomie der bei der Transplantation noch verbliebenen eigenen Nieren. Auch diese Maßnahme blieb hinsichtlich der Blutdrucksituation ohne nachhaltigen Effekt.

Klinischer Befund:
Nur diskrete Hautveränderungen am Stamm, aber keine typischen punktförmigen Hämangiome sondern allein ein Keratoma corporis diffusum. Einlagerungen in die Cornea mit diskreter Trübung. Blutdruck bei Erstuntersuchung 250/140 mmHg. Pulsfrequenz 70/min.

Herz: Relativ leiser erster Herzton, betonter (akzentuierter) 2. Herzton, geringes, nicht in die Carotiden fortgeleitetes Strömungsgeräusch mit punctum maximum am 2. ICR links, sowie am 2. ICR rechts.

Lunge: Kein krankhafter Befund.
Leber: Ca. 2-3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar. Grob-neurologisch kein krankhafter Befund.
Röntgenologische Untersuchung des Thorax: Mäßige Vergrößerung und Linksumformung des Herzens ohne Zeichen der Rückstauung in den kleinen Kreislauf im Sinne eines interstitiellen Lungenödems.

Laboratoriumsuntersuchungen: Anämie (7,1g/dl), Azotämie (Kreatinin 12,7 mg/dl, Harnstoff-N 112 mg/dl),
Urinstatus: geringe Proteinurie (0,5 - 1,5 ‰ nach Esbach), Glukosurie bis 100 mg/dl. Im Sediment vereinzelt Erythrozyten, spez. Gewicht 1008, Harnkultur steril.
Cholesterol 180 mg/dl, Neutralfette 570 mg/dl.

Harnkultur: Pseudomonas aeroginosa; Bence-Jones Proteinurie neg.; Urinelektrophorese: vorwiegende Albuminurie. Urin und Sputum auf Tuberkulose negativ.

Normwerte für Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, anorganisches Phosphat, SGOT, SGPT, LDH, Bilirubin, alk. Phosphatase, Cholesterol. Neutralfette, Alpha-Amylase im Urin und Serum, Gesamteiweiß bei allerdings geringer Vermehrung der a-2-Globuline und im übrigen unauffälligem Elektrophorese-Diagramm; weiterhin Normalwerte für Harnsäure, PTT, TPZ, Blutgerinnungszeit und Thrombozyten.

Immunologische Untersuchungen:

Zellkern-Fluoreszenztest negativ; DNS-Bentonit-Test negativ; AGK auf Mitochondrien und Zellkerne sämtlich negativ; Rheumateste negativ.

Sternalpunktat:
Außer einer Vermehrung der Eosinophilen kein krankhafter Befund.

Laparaskopie:
Makroskopisch etwas pigmentierte Leber, ansonsten unauffällig. Histologisch: geringe Lipideinlagerungen vorwiegend in Hepatozyten.

Nierenbiopsie:
Morphologisches Bild einer Glykolipoidose vom Typ des Morbus Fabry.

b) Fall 2 (W., H.), 40 Jahre, männlich

Anamnese:

Keine Schmerzen, rezidivierendes Fieber unklarer Genese. Leistungsknick und allgemeine Schwäche.

Familien-Anamnese:

Vater im Alter von 64 Jahren an den Folgen einer Silikose, Mutter mit 76 Jahren an einem Hirnschlag verstorben. 8 Geschwister, davon 4 Brüder und 4 Schwestern, die ebenfalls alle gesund sind. Ein 6-jähriger gesunder Sohn.

Klinischer Befund:

Körpergröße 173 cm. Körpergewicht 68 kg. Gelegentlich Knöchelödeme. Keine für "Angiokeratoma corporis diffusum" typischen Hautveränderungen, keine Augenveränderungen. An Lunge und Herz kein krankhafter Befund. RR 130/80 mmHg. Pulsfrequenz 72/Min. Leber ca. 2-3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar. Geringe Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers links. Neurologisch kein krankhafter Befund.

Laboratoriumsuntersuchungen:

Hb 13,2 g%, Erythrozyten 4,48 Mill/ul, Hb_E 26,8 yy, Hkt 38,8 %, Leukozyten 4.500/ul, unauffälliges Differentialblutbild, BSG 11/20 mm n.W.

Nephrologische Befunde:

Harnstoff-N. 19,0 mg/dl, Kreatinin 2,2 mg/dl, endogene Kreatinin-Clearance 42,5 ml/min/1,73 m^2, Phenolrottest 7,5 %, max. spez. Gewicht im Durstversuch (12 Stunden) 1007, bei Wiederholung 1011; Semiquantitatives Sediment: Harnmenge 325 ml; spez. Gewicht 1012; Reaktion sauer. Leukozyturie 8.000/min., Sternheimer Zellen 20%, Erythrozyturie 2.500/min., hyaline Zylinder 180/min.; konstante Proteinurie 0,25 - 1,0‰ (nach Esbach); keine Glucosurie.

c) Fall 3 (T., G.), 34 Jahre, männlich

Vorgeschichte:

Vater im Krieg gefallen, Mutter 60-jährig an Magenkrebs verstorben. 2 Brüder, davon einer 1938 geb., Lähmung in beiden Füßen, deshalb Invalidisierung, stat. auf N 2, ein gesunder Bruder, Jahrgang 1937, ein Sohn, 13 Jahre, gesund.

Anamnese:

Kribbeln und Kältegefühl in den Füßen.
Diagnose: Durchblutungsstörungen in den Beinen. In beiden Oberschenkeln bis zu den Knien eigenartige Beschwerden, keine eigentlichen Schmerzen, sondern eher Brennen und Ziehen.

Klinischer Befund:

Bei orientierender internistischer Untersuchung fanden sich im Bereich der Mund- und Lippenschleimhaut sowie am Rumpf caudal des Nabels einschließlich des Scrotum zahlreiche dicht bei dicht stehende blau-violette stecknadelkopfgroße Teleangiektasien, weiterhin ausgedehnte Fußrückenödeme. Keine morphologischen Veränderungen an den Augen.
Es bestand eine beinbetonte Tetraspastik mit path. Reflexen und leichten bis mittelgradigen, linksseitig stärker ausgeprägten Paresen. Bei der Prüfung der Sensibilität zeigte sich bei regelrechtem Berührungs- und Schmerzempfinden ein aufgehobenes Vibrationsempfinden im Bereich der Beine. Koordinationsstörungen fanden sich nicht. Im psychischen Verhalten zeigte Herr T. keine Besonderheiten. Bei den laborchemischen Untersuchungen fiel eine mäßiggradige Blutsenkungsbeschleunigung von 12/25 mm n.W. auf. Der RR war 120/85 mmHg, das Kreatinin 0,85 mg/dl, die Clearance 97 ml/min./1.73 m^2 und 76 ml/min./1.73 m^2.

Neurologisch:

Leichte Parese der Hüftbeuger bds. Die distalen motorischen Latenzen des N. ulnaris rechts und links sind verlängert, die Nervenleitfähigkeit im Ulnarisbereich reduziert, im Sulcusbereich reduziert. Der N. suralis rechts weist bei Stimulation mit Doppelimpulsen eine das übliche Ausmaß geringfügig überschreitende verzögerte Fortleitung der zweiten Reizantwort auf. Im übrigen neurografisch kein sicherer krankhafter Hinweis.
Lumbal gewonnener Liquor farblos, klar 8/3 Zellen.
Eiweiß nach Biuret 1114 mg/l, Kafka 1,3. Im Bereich der CAF-Elektrophorese war das Präalbumin mit 2,9 % deutlich vermindert und das Gamma 1 und Gamma 2 mit 1,1 geringgradig erhöht. Im immunchemischen Proteinogramm war IGR und IGG auf 1,7 mg% bzw. 10,3 mg% erhöht. Weiterhin fand sich Betalipoprotein von 0,28 mg%.

Isotopennephrogramm und Nierenszintigraphie erbrachten keinen Hinweis auf eine Funktionseinschränkung. Es fanden sich jedoch multiple Defekte bds., die am ehesten für Cysten sprechen.

2. Laboruntersuchungen

a) zur klinisch-nephrologischen Diagnostik:

In allen drei Fällen kamen folgende Untersuchungen zur Anwendung:

1. Urinstatus,
2. Endogene Kreatinin-Clearance,
3. Serum-Harnstoff-N,
4. Serum-Kreatinin,
5. Bakteriologische Untersuchungen des Urins,
6. Serum-Lipidstatus.

b) Zur biochemischen Analyse des Speichermaterials:

Im Fall 1 (T.K) konnte eine biochemische Analyse des Speichermaterials im Nierengewebe vorgenommen und mit dem Lipidgehalt normalen Nierengewebes verglichen werden. (Diese Untersuchungen wurden in den Forschungslaboratorien der Fa. Nattermann von Herrn Dr. Bartsch ausgeführt).

Im einzelnen wurde das formalinfixierte Nierengewebe homogenisiert, ferner Extraktion der Lipide, dünnschichtchromatographische Auftrennung, Eluation und quantitative Bestimmung. Zum Vergleich wurde Nierengewebe einer end-stage-Nephropathie anderer Ätiologie (Phenacetinniere) herangezogen.

III. Biochemische Daten

Eine biochemische Analyse des Speichermaterials ließ sich leider nur beim Patienten T.K.(Fall 1) durchführen, da bei den anderen Patienten nicht genügend bzw. kein Nierengewebe entnommen werden konnte.

Die dünnschichtchromatographische Auftrennung und quantitative Bestimmung der Lipide der Niere des Morbus Fabry und der Vergleichsniere sind aus Tabelle 7 zu entnehmen. Der Gehalt der Gesamtlipide und der Glucolipide bezogen auf das Trockengewicht ist in der Morbus Fabry-Niere eindeutig höher als in der Vergleichsniere. Entsprechend der in der Dünnschichtchromatographie aufgetragenen Testsubstanzen handelt es sich bei der Speichersubstanz um Glucolipide, die sich in folgende Stoffgruppen aufteilen: Cerebrosid, Sulfatid, Tetrahexosid und Lactocerebrosid.

Im Originaldünnschichtchromatogramm bedeuten:

1. Testsubstanz Cerebrosid (C) - Sulfatid (S);
2. Glucolipide der M.Fabry-Niere;
3. Testcerebrosid (C) - Sulfatid (S);
4. Glucolipide einer Phenacetinnephropathie;

5. Testtetrahexosid (T);
6. Glucolipide der Fabry-Niere;
7. Testlactocerebrosid (D).

Die biochemische Aufarbeitung hat also ergeben, daß das Speichermaterial aus Cerebrosid, Sulfatid, Tetrahexosid und Lactocerbrosid besteht. Seine Zusammensetzung entspricht damit der in der Literatur bekannten Zusammensetzung.

IV. Morphologische Untersuchungen

1. Art des Materials:

a) Bei Fall 1: Nierengewebe, Leberstanzbiopsat, PE aus dem N. suralis

b) Bei Fall 2: Nierenkeilexzisat

c) Bei Fall 3: PE aus Haut und N. suralis

2. Angaben zur Methode:

Die Biopsate wurden sofort nach der Entnahme in zwei Portionen geteilt. Ein Teil wurde in 4 %igem Formalin fixiert und für die lichtmikroskopische Untersuchung mit Hämatoxylin-Eosin, PAS, Sudan-Rot und nach van Gieson gefärbt. Bei allen Patienten wurde der andere Teil des Biopsiematerials unmittelbar nach Entnahme in einer 5 %igen, auf +4° C abgekühlten Glutaraldehydlösung 2 Stunden lang fixiert. Die Fixationslösung war mit Natriumkakodylat (0,12 M; pH 7,4) gepuffert. Im Anschluß daran wurde das Gewebe in etwa 2 mm große Blöckchen zerteilt, in Kakodylatpuffer gewaschen und in einer 1 %igen, nach Rhodin gepufferten (pH 7,3) OsO_4-Lösung für 2 Stunden nachfixiert. Die Dünnschnitte wurden am Reichert-Ultramikrotom "OM U 3" geschnitten. Zur orientierenden lichtmikroskopischen Untersuchung wurden Semidünnschnitte angefertigt, die mit Mallorys Azur II Methylenblau gefärbt wurden.
Die Dünnschnitte wurden mit Uranylacetat und anschliessend mit Bleicitrat kontrastiert und im EM 201 (Philips) bei einer Strahlenspannung von 80 kV elektronenmikroskopisch untersucht.

3. Lichtmikroskopische Befunde am Nierengewebe

Nach Anwendung der regulären Hämatoxylin-Eosin-Färbung sind die für das Krankheitsbild charakteristischen Nierenveränderungen nicht sicher erkennbar. Man findet lediglich eine schaumige Auflockerung der Perithelzellen in den Glomerula. Die PAS-Reaktion dagegen stellt die zellulären Veränderungen der Glomerula genauer dar. Bei dem Patienten W. zeigte sich eine extreme Vergrösserung des Perithels mit dichten Zytoplasma-Einschlüssen. Im Fall 1. waren die verschiedenen Strukturelemente der der Glomerula stark verändert: Die glomerulären Kapillaren waren nicht mehr abgrenzbar. Sie erschienen verödet, PAS-positive Substanz war in großer Menge eingelagert. Die Zahl der glomerulären Zellen war extrem stark reduziert. Ein großer Teil der Glomerula stellte sich als sogenannte hyaline Scheiben dar, wie es häufig auch bei terminalen Schrumpfnieren anderer Ätiologie der Fall ist. Um die spezifischen Ablagerungen bzw. Zytoplasmaeinschlüsse darzustellen, wurde eine Fettfärbung mit Sudan-Rot an Gefrierschnitten durchgeführt. Hierbei fand sich eine massive Einlagerung von Fettsubstanzen. Im Fall 2. konnten diese Lipide vor allem in den Perithelzellen lokalisiert werden, in geringerem Ausmaß aber auch in den Zellen der Tubuli, hier besonders in den distalen Tubuli. Eine nennenswerte Kollagenvermehrung der Glomerula fand sich mittels der Bindegewebsfärbung nach van Gieson nicht.

Um die Lipidsubstanzen noch besser in den glomerulären Zellen zuordnen zu können, wurden semidünne Schnitte angefertigt. Im Fall W. konnten die Einlagerungen, die sich teils fein granulär, teils aber auch vakuolär darstellten, eindeutig in den glomerulären Perithelzellen gefunden werden. Die Endothelzellen enthielten einzelne, äußerst kleine, zum Teil kaum erkennbare Granula. In den Mesothelzellen waren keine sichtbaren Einlagerungen nachweisbar.

Diese schon mit dem Lichtmikroskop erkennbaren Veränderungen legten den Verdacht auf eine Lipid-Speicherkrankheit nahe. Um den Beweis der Diagnose Morbus Fabry zu erbringen, mußte eine ausgedehnte elektronenmikroskopische Untersuchung des Nierengewebes angeschlossen werden.

4. Elektronenmikroskopische Befunde am Nierengewebe

a) Glomeruläre Veränderungen des Patienten W.

Ein Vergleich zwischen Fall W. und T. zeigte, daß bei dem Patienten T. die glomerulären Zellelemente weitgehend degeneriert waren, so daß eine submikroskopische Orientierung im Glomerulum schwierig war. Im Fall W. jedoch waren die glomerulären Strukturelemente noch gut erhalten.
Wie in Abb. 1 zu erkennen ist, liegen lamelläre Lipidkörper im Zytoplasma der Perithel- (1_1), der Mesangium- (1_3) und in Kapillar Endothelzellen (1_2). Man findet sie auch im Harnspalt des Glomerulum (1_4). Diese im Harnspalt vorkommenden Lipidkörper stammen aus dem Perithel, d.h. sie wurden intrazytoplasmatisch gebildet. Es ist einerseits denkbar, daß die Lipidkörper aus den Perithelzellen ausgeschleust wurden. Sie können aber auch als Folge einer Zelldegeneration in den Primärharn gelangen.
Wie aus Abb. 2, 3 und 4 erkennbar ist, findet sich die überwiegende Zahl der Lipidkörper im Zytoplasma der Perithelzellen. Es gibt praktisch keine Perithelzellen, die nicht Lipid speichern. In diesen Zellen sind auch die größten, bis 3 µ im Durchmesser messenden Lipidkörper zu beobachten. Sie lassen in der Regel eine konzentrische lamelläre Schichtung erkennen, wobei vor allem bei den größeren Körpern interlamelläre Spaltbildungen auftreten. Dadurch entstehen zum Teil zwiebelschalenartige Muster, sog. "myelin bodies" oder irreguläre, ringförmige Figuren. Fehlen diese Spaltbildungen, die wahrscheinlich als Artefakte interpretiert werden müssen, erscheinen die Lipidkörper als dichte Kugeln; teilweise finden sich innerhalb der dichten Kugeln kleine vesikuläre Strukturen (vergl. Abb. 2 b).

Im Zytoplasma der Kapillar-Endothelzellen sowie im Mesangium sind die Lipidkörper wesentlich kleiner; sie zeigen kaum Spaltbildungen und liegen nicht so dicht gepackt wie im Perithel. Die Bilder legen den Schluß nahe, daß die Lipidspeicherung hauptsächlich im Perithel stattfindet.

Infolge der exessiven Speicherung sind die Perithelzellen insgesamt stark vergrößert. Sie engen den Harnspalt erheblich ein. Ihre Füßchen sind z.T. verplumpt. Die Mikrovilli an der Zelloberfläche sind erhalten. Die Breite der glomerulären Basalmembranen variiert deutlich, d.h. im Bereich einiger Kapillaren ist sie deutlich verbreitert (vergl. Abb. 1, 2 und 4). Überwiegend findet sich aber nur eine leichte Verbreiterung der äußeren Schicht (vergl. Abb. 5).

b) Tubuläre Veränderungen des Patienten W.

In den Tubulusepithelzellen fanden sich zahlreiche dichte Körper mit kleinsten vesikulären Einschlüssen (vergl. 1 in Abb. 6). Diese Körper sind als große Lysosomen zu interpretieren. Bei höherer elektronenmikroskopischer Auflösung zeigt sich, daß sie von einer Membran umgeben werden, und daß ihre Innensubstanz außer den erwähnten vesikulären Strukturen auch kompakte elektronendichte Anteile sowie geschichtete Ringfiguren enthalten. Aufgrund der feinstrukturellen Merkmale ist anzunehmen, daß es sich bei den ringförmigen und kompakten Elementen um Lipide handelt, also um jene Substanzen, die beim Morbus Fabry gespeichert werden. Im Vergleich zu den glomerulären Lipideinlagerungen (Abb. 1-4) desselben Casus fällt auf, daß die tubulären Einlagerungen keine großen zwiebelschalenartigen Körper, (sog. "myelin-like bodies") enthalten. Derartige, in Abb. 6 dargestellte lysosomenähnliche Körper, finden sich prinzipiell in allen Tubulusabschnitten, nehmen aber an Zahl und Größe im distalen Tubulus zu. Zur Frage der Herkunft sind zwei Möglichkeiten zu diskutieren:

1. Die Lipidsubstanzen stammen aus dem endogenen Stoffwechsel der Epithelzellen und werden lysosomal abgelagert.

2. Sie gelangen aus dem Harn durch Resorption in die Epithelzellen.

Diese zweite Möglichkeit findet ihre Stütze durch unsere Beobachtungen insofern, als Lipide tatsächlich im Primärharn der Glomerula erscheinen und ohne weiteres von Tubulusepithelzellen resorbiert werden können, ein Phänomen, das auch von anderen primär ausgeschiedenen Substanzen wie Eiweiß, Hämoglobin oder sogar Erythrozyten bekannt ist. Die in Abb. 6 dargestellte tubuläre Basalmembran erscheint leicht verdickt. Dies könnte die Folge regressiver Tubulusepithelveränderungen sein.

c) Glomeruläre Veränderungen des Patienten T.

Bei diesem Patienten sind die regressiven glomerulären Veränderungen extrem stark ausgeprägt. Wie Abb. 7 erkennen läßt, findet man nur noch residuale Zellstrukturen. Lediglich die verbreiterte Basalmembran, die gewissermaßen als Gerüst erhalten bleibt, erlaubt eine ungefähre Orientierung. Man findet innerhalb und außerhalb der von Basalmembranen eingegrenzten Areale vakuolär aufgelockerte, wahrscheinlich als Zytoplasmareststrukturen zu interpretierende Substanzen. Darin sind zahlreiche konzentrisch lamellär aufgebaute Lipidkörper eingelagert. Sie entsprechen prinzipiell den Lipidkörpern des Patienten W. Die aufgelockerte Grundsubstanz, die in den Abb. 7 und 9 zur Darstellung kommt, könnte auf eine vorausgegangene Herauslösung von bestimmten Substanzen hinweisen. Es ist denkbar, daß in diesen Glomerula die Lipideinlagerungen wesentlich ausgedehnter waren als dies jetzt - d.h. zum Zeitpunkt der Untersuchung - der Fall ist. Diese Interpretation enthält insofern eine Stütze, als bei diesem Patienten T. bereits vor der morphologischen Untersuchung des Nierengewebes eine Nierentransplantation erfolgte, wodurch der Enzymdefekt ausgeglichen und damit die Möglichkeit, das gespeicherte Lipid abzubauen, gegeben war.

Auch in der Feinstruktur ergeben sich Unterschiede zwischen den lamellären Lipidkörpern des Patienten W., der unbehandelt war und denen des Patienten T. Beim Patienten T. sind die einzelnen Lipidlamellen durch breite, regelmäßige konzentrische Spalträume getrennt. Die Lipidsubstanz selbst erscheint aufgelockert. Man könnte den Schluß ziehen, daß die wieder einsetzende Enzymaktivität bereits Lipidmoleküle herausgelöst bzw. die lamelläre (kristalline) Ordnung der Lipidkörper partiell aufgelöst hat. Dieses Phänomen ist besonders in Abb. 10 zu sehen. Die Basalmembran ist in den untersuchten Glomerula noch stärker verdickt als beim Patienten W.

d) Tubuläre Veränderungen des Patienten T.

Bei diesem Patienten sind die Tubuli atrophisch. Die Lichtungen sind obliteriert. Vergl. Abb. 11. Die Tubulus-Epithelzellen sind deutlich verkleinert. Das Zytoplasma ist arm an Organellen. Man findet im Zytoplasma Makrolysosomen, die offensichtlich Fettkörnchen speichern. Die tubuläre Basalmembran ist extrem verbreitert. Das umgebende Bindegewebe ist fibrosiert, eingelagerte Blutkapillaren speichern gelegentlich Lipidkörper (vergl. Abb. 12).

5. Übrige morphologische Befunde:

Lichtmikroskopisch waren im Leberstanzzylinder des Patienten T. abgesehen von einer feinkörnigen Zytoplasmagranulation der Hepatozyten keine nennenswerten Veränderungen erkennbar. Elektronenmikroskopisch dagegen fanden sich zahlreiche irregulär geschichtete Körper mit auffälliger Hofbildung. Es besteht kein Zweifel, daß es sich bei diesen Strukturen um das morphologische Substrat einer vermehrten Lipideinlagerung handelt.

Auffällig sind die elektronenoptisch leer erscheinenden Hofbildungen. Möglicherweise sind diese Hofbildungen Ausdruck eines bereits einsetzenden Lipidabbaus, wie bereits oben bei der Beschreibung der Nierenveränderungen erwähnt.

Zur Abrundung des Bildes wurden Nervenfasern des N. suralis elektronenmikroskopisch untersucht, da sich keine sicheren lichtmikroskopischen Veränderungen erkennen ließen.
Wie Abb. 15 und 16 beweisen, sind im Axoplasma markhaltiger Nerven (Abb. 15) und auch markloser Fasern (Abb. 16) deutlich nachweisbare lamelläre Lipidstrukturen eingelagert, die die typischen Merkmale der Speicherkörper tragen. Sie treten in den Nervenfasern multipel auf.
Die übrigen Axoplasmastrukturen zeigen keine nennenswerten Veränderungen.

V. Ergebnisse der Weltliteratur:

Aus Tabelle 3 ist die Häufigkeit der Organmanifestation bei Morbus Fabry in allen Fällen der Weltliteratur (2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 44, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64) einschließlich unserer 3 eigenen Fälle ersichtlich. An erster Stelle stehen die Veränderungen an der Haut, während die Veränderungen an der Niere und den Augen an zweiter Stelle rangieren. Das Herz- Kreislaufsystem sowie das Nervensystem stehen an dritter Stelle, während Veränderungen am Magen-Darm-Trakt und am lymphoretikulären System eine untergeordnete Bedeutung haben. Die Symptomhäufigkeit bei Morbus Fabry ergibt sich aus Tabelle 4. Demnach stehen die Hautsymptome auch in der Symptomatologie mit 85 % an der Spitze. Es folgen Hyper- und Paraestesien an den Extremitäten mit 63 % sowie unklare Hypo- und Anhydrosis und Diarrhöen; zentralnervöse Symptome und Gelenkbeschwerden sind relativ selten.

Aus dem Literaturstudium ergeben sich außerdem Hinweise auf mögliche Fehldiagnosen, die sich aus der Polysymptomatik erklären lassen. Die gefundenen Fehldiagnosen sind in Tabelle 5 zusammengestellt: Während in 68 % der Fälle der Weltliteratur primär die richtige Diagnose gestellt werden konnte, wurden als häufigste Fehldiagnosen das akute rheumatische Fieber (16%) und die akute/chron. Glomerulonephritis (10%) gestellt.

Über die Häufigkeit nephrologischer Befunde bei Morbus Fabry in 77 Fällen der Weltliteratur gibt Tabelle 6 Aufschluß: Demnach steht im Vordergrund die Proteinurie mit 60 % bei Erstuntersuchungen, an 2. Stelle steht die Erythrozyturie mit 32 %, gefolgt von der Leukozyturie mit 26 %. Die übrigen Urinbefunde wie Glucosurie, Zylindurie und der Nachweis granulierter, nicht selten lipidspeichernder Makrophagen, tritt in den Hintergrund.

Von den 77 Patienten hatten 28 Patienten (36 %) eine chronische Niereninsuffizienz. Der Mittelwert der Harnstoffwerte lag bei 95 mg/dl, der Serum-Kreatininwerte bei 4,3 mg/dl und der Mittelwert der gefundenen endogenen Kreatinin-Clearance bei 65 ml/min./1,73 m^2. In 5 Fällen war auch eine Inulin-Clearance vorgenommen worden. Die Mittelwerte dieser Clearances waren mitteleingeschränkt. Das maximale spezifische Gewicht im Konzentrationsversuch war in 31 Fällen im Mittel auf 1013 reduziert. Der Blutdruck war bei der Erstuntersuchung im Mittel 136/85 mmHg; bei 6 Patienten, die ein zweites Mal untersucht werden konnten, 153/92 mmHg.

VI. Diskussion

Die morphologische Diagnose einer Speicherkrankheit stützt sich auf den Nachweis der Speichersubstanz bzw. der spezifischen Speicherkörper. Beim Morbus Fabry werden Glucolipide intrazytoplasmatisch (43) gebildet und abgelagert. Ein Exzeß der Ablagerung führt zum Zelluntergang (Nekrobiose). Von anderen, zum Teil gut untersuchten Speicherkrankheiten ist bekannt, daß die Speichersubstanz primär in Lysosomen eingelagert wird. Die Lysosomen werden somit zu Speicherkörpern. Diese können riesenhafte Ausmaße annehmen, wodurch das restliche Zytoplasma verdrängt und geschädigt wird. Aus der allgemeinen Pathologie ist bekannt, daß jede Speichersubstanz ihr spezifisches submikroskopisches Substrat hat.

Bei der Speichersubstanz des Morbus Fabry handelt es sich um ein Ceramid (23), welches nach Fixation mit Aldehyden und nach Kontrastierung mit Osmiumtetroxyd lamelläre, periodisch geschichtete Strukturen annimmt, die sich im Elektronenmikroskop gut darstellen lassen. Vergleicht man die vorliegenden Befunde mit Abbildungen der Literatur, so zeigt sich eine gute morphologische Übereinstimmung mit anderen elektronenmikroskopisch aufgearbeiteten Morbus Fabry-Fällen. Im Prinzip ähneln die Bilder auch denjenigen, die von anderen Sphingolipidosen bekannt sind. Jedoch scheint jede klinisch abgrenzbare Speicherkrankheit auch ihre morphologisch eigenen Speicherelemente zu bilden. Die Unterschiede liegen vor allem in der Anordnung der osmiophilen Lamellen zueinander sowie in der Art der interlamellären Lückenbildung. Die Erklärung hierfür liegt mit Wahrscheinlichkeit in der unterschiedlichen Zusammensetzung der einzelnen Lipidfraktionen. Im Gegensatz zu Speicherkörpern der MPS-osen oder Mucolipidosen fehlen in den Speicherkörpern der reinen Lipidosen filamentöse Strukturen.
In der vorliegenden Arbeit konnten die reinen Speicherkörper nur in der Niere (9, 27, 28, 29, 41, 44), in Nerven (4, 31, 38, 55) und Gefäßendothelien (27, 32) nachgewiesen werden.

In der Leber fanden sich gemischt gebaute Körper, d.h. neben den Lamellen waren auch andere Elemente wie feinfädige Strukturen, Kugeln und dichtes Material vorhanden. Diese Strukturen gehören normalerweise zum Lysosomenbild menschlicher Hepatozyten. Man muß daher annehmen, daß in den Leberlysosomen eine heterogene Substanz abgelagert wird, die nur zum Teil aus der M. Fabry-spezifischen Stoffwechselstörung stammt.

Da die Speichersubstanz in der Regel primär lysosomal abgelagert wird und die Lysosomen außerdem Ablagerungsstätte auch für andere Substanzen aus der Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffklasse sind, ist eine Durchmischung der für Morbus Fabry spezifischen Glucolipide mit anderen Stoffen möglich. Dies trifft ganz besonders zu für die Lysosomen der Leberzellen, der Ganglienzellen, der Herzmuskelzellen und der Tubulusepithelzellen der Nieren. In diesen Lysosomen finden sich neben den charakteristischen lamellären Strukturen auch sehr homogene, granuläre bzw. filamentös-retikuläre Formationen. Dem gegenüber sind in den glomerulären Deckepithelien die Ablagerungen einheitlich aufgebaut. Sie sind vergleichbar mit Markscheidenbildern und werden daher auch als Myelinfiguren bezeichnet. Während die lamelläre Struktur im Prinzip charakteristisch für alle Lipidablagerungen ist, zeigen die verschiedenen Speicherkrankheiten aus der Gruppe der Sphingolipidosen gewisse Besonderheiten in der Feinstruktur ihrer Speicherkörper.
Für den Morbus Fabry ist offensichtlich charakteristisch:

1. Parakristalline, lamelläre Ordnung mit Prädominanz von Ringstrukturen, wobei oft mehrere Ringe ineinander liegen.
2. Die irreguläre Lückenbildung in den Speicherkörpern: (Hier handelt es sich wahrscheinlich um Fixationsartefakte, die besonders in großen Speicherkörpern auftreten).

Beim M. Fabry finden sich die Glucolipidablagerungen vorwiegend in den Epithelzellen (= Perithelzellen = Perizyten = Podozyten) der Glomerula (41). Dieses Phänomen ist wie folgt erklärbar:
Die Perithelzellen verfügen normalerweise über einen hohen Gehalt an Ceramidhexosidase. Dieses Enzym ist notwendig, um Ceramide im Glomerulum nierengängig verstoffwechseln zu können. Liegt ein Enzymmangel bzw. eine Enzymschwäche vor, so wird das Ceramid in den Perithelzellen nicht mehr abgebaut sondern intrazytoplasmatisch lysosomal gespeichert. Es liegt in der Natur dieser Speicherkrankheit, daß der Enzymdefekt fortbesteht, also auch die Speicherung in den betroffenen Zellen quantitativ zunimmt. Diese Progression führt schließlich zur Nekrose einzelner Zellen und darüberhinaus zum Untergang der Glomerula. Eine langsam zunehmende Niereninsuffizienz kann die Folge sein. Ceramidhexosidase ist kein glomerulospezifisches Enzym. Wie in den vorliegenden Untersuchungen gezeigt werden konnte, finden sich nicht nur in den Deckepithelien der Glomerula sondern auch im Mesangium, in Tubuluszellen sowie in Leberzellen und Nervenaxonen Ceramidablagerungen. Für den Morbus Fabry ist weiterhin die Ablagerung von Ceramiden in den Gefäßendothelien charakteristisch. Die durch Speicherung bedingte Zellschädigung muß zwangsläufig zur Funktionsbeeinträchtigung der Einzelzellen der entsprechenden Organe und Organsysteme führen. Daraus läßt sich die klinische Symptomatik erklären: Speziell die nephrologischen und kardiovaskulären Funktionsausfälle und die neurologischen sowie dermatovaskulären Veränderungen.

Die Vorstellung, daß die Deckepithelien der Glomerula der bevorzugte Sitz der Ceramidhexosidase ist, läßt daran denken, daß durch eine Nierentransplantation mit intaktem Enzymbestand der Enzymdefekt des M. Fabry ausgeglichen werden kann.

Dieser Gedanke hat bereits zu therapeutischen Konsequenzen geführt. Wie aus der Literatur bekannt ist, bessern sich die spezifischen Glucolipidstoffwechselstörungen des M. Fabry nach Nierentransplantation (15,17,47). Auch in unserem eigenen Fall 1 (T., K.) hatte die Nierentransplantation auf die Glucolipidstoffwechselstörung offensichtlich eine positive Wirkung. 3 Monate nach einseitiger Nierentransplantation konnten wir bereits Auflösungserscheinungen der Speicherkörper feststellen, und zwar in Leber- und Nierenzellen. Dies zeigt sich im elektronenmikroskopischen Bild in zweifacher Weise:

1. In der Verwischung der sogenannten parakristallinen Struktur;

2. In der Reduktion der Lamellen pro Flächeneinheit der Lipidkörper.

Aus der Literaturübersicht ergibt sich eindeutig, daß die nephrologischen Symptome beim M. Fabry relativ uncharakteristisch sind. Diese Feststellung mag sich aus den elektronenmikroskopischen Bildern von Glomerulum und Tubulus erklären lassen:
Beim M. Fabry ist die Basalmembran der Glomerula offensichtlich nicht primär verändert wie das z.B. bei der Glomerulonephritis oder der Glomerulosklerose der Fall ist. Daher kommt es beim M. Fabry in der Regel nicht zur großen Proteinurie, d.h. es handelt sich nicht um eine Albuminurie, sondern nur um eine Präalbuminurie, die als sog. tubuläre Proteinurie interpretiert wird.

Der in der Literatur als pathognomonisch deklarierte (16,48) Nachweis von "schaumigen Fettzellen" im Urin läßt sich elektronenmikroskopisch auf zwei Wegen erklären:

1. Speicherelemente treten von den Deckepithelien entweder durch Autolyse oder Membranrupturen in den Harnspalt

über und gelangen mit dem Urin in die ableitenden Harnwege und werden dort von phagozytierenden Zellen inkorporiert.

2. Es könnte sich bei den gefundenen Zellen auch direkt um Tubulusepithelzellen bzw. Deckepithelzellen der Glomerula handeln.

Abschließend sei noch eine kurze Spekulation über die Möglichkeit eines symptomatischen, bzw. sekundären M. Fabry erlaubt. Chronische Glomerulonephritiden - namentlich die proliferativ-sklerosierenden Formen - gehen nicht selten mit einer massiven Schädigung der glomerulären Deckepithelzellen einher. Wenn diese Zellrasse der bevorzugte Ort der Ceramidhexosidase ist, so wäre im fortgeschrittenen Stadium bestimmter Glomerulonephritiden auch ein Mangel dieses Enzyms mit konsekutiver Lipidspeicherung denkbar. In der Tat sind dem Pathologen derartige Bilder bekannt. Er findet nicht selten in glomerulonephritischen Schrumpfnieren erhebliche Lipidablagerungen in weitgehend verödeten Glomerula. Diese Veränderungen haben bisher wenig Beachtung gefunden, weil man sie nicht recht deuten konnte. Sollte es sich aber zeigen, daß es sich hierbei um einen sekundär entstandenen Enzymmangel handelt, könnte man dieses Phänomen konsequenterweise als sekundären M. Fabry bezeichnen. Dieser sekundäre M. Fabry würde sich dann nur auf Lipideinlagerungen in den Nieren beschränken und im Gegensatz zum primären M. Fabry nicht in anderen Organen Lipide ablagern (41).
Es wird angeregt, in künftigen Untersuchungen zu prüfen, ob sich dieser Gedanke stützen läßt, ob also neben diesem M. Fabry auch ein sog. Pseudo-Fabry existiert. Für den bioptisch tätigen Nephropathologen wäre diese Erkenntnis sicher nicht ohne Bedeutung.

Zusammenfassung

Der Morbus FABRY - das Angiokeratoma corporis diffusum universale - ist eine seltene vererbbare Speicherkrankheit aus der Gruppe der Lipidosen. Die Krankheit manifestiert sich an verschiedenen Organen und Gewebssystemen in unterschiedlicher Weise, daher verläuft sie im allgemeinen polysymptomatisch. Die wesentlichen Veränderungen finden sich an der Haut, den Nieren, dem Nervensystem, den Augen und am Gefäßsystem. Auch im Magen-Darm-Trakt und an den Lymphknoten können krankhafte Erscheinungen auftreten.

Eine genaue Auswertung der in der Weltliteratur publizierten M. FABRY-Fälle zeigt, daß die klinische Symptomatik nur in 68% zur richtigen Diagnose führte. Als häufigste Fehldiagnose (in 16%) wurde ein akutes rheumatisches Fieber angenommen. Bei einem Nierenbefall ist als Cardinalsymptom die Proteinurie (in 60% der Fälle) zu nennen. Leukozyturie, Erythrozyturie sowie granulierte Zylinder und granulierte Makrophagen gehören zu den charakteristischen Harnbefunden.

In einem der drei eigenen Fälle ergab die biochemische Aufarbeitung des Nierengewebes prozentual einen höheren Gehalt an Gesamtlipiden und an Glucolipiden. Folgende Speichersubstanzen konnten qualitativ nachgewiesen werden: Cerebrosid, Sulfatid, Tetrahexosid und Lactocerebrosid.

Die morphologische Auswertung der eigenen Fälle stützt sich auf licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an bioptischem Material aus der Niere, der Leber, der Haut und dem Nervus suralis. Während sich in Leberparenchymzellen, Zellen des RHS, Gefäßendothelzellen und im Axoplasma peripherer Nervenfasern sichere Speicherkörper nachweisen ließen, waren doch die auffälligsten Speicherbefunde am Nierengewebe zu erheben.

Lichtmikroskopisch ist nur bei massiver Speicherung eine Diagnose möglich. Diskrete Speicherungen sind nur im Elektronenmikroskop erfaßbar.
Feinstrukturell läßt sich auch eine Unterscheidung zwischen Mucopolysacchariden und Lipiden durchführen und eine genaue Differenzierung der Lipidkörper ermöglichen. Beim Morbus FABRY bestehen die Speicherkörper aus geschichteten Lipidlamellen, die sich schalenförmig anlagern und so dem Speicherkörper einen annähernd konzentrischen Aufbau geben.

Im Nierengewebe finden sich schwerste Veränderungen in den Zellen der Glomerula und zwar vor allem in den Perithelzellen. Bei massiver Speicherung schwellen diese Zellen zu gigantischen Schaumzellen an. Das Speichermaterial wird auch über den Urinspalt in den Primärharn abgegeben. In den Tubuluszellen ist nur eine geringgradige Speicherung nachweisbar.

Erscheinungsformen der Speicherkörper und formale Pathogenese der Speicherkrankheit werden unter Berücksichtigung des bekannten Enzymdefektes und der klinisch bzw. klinisch-nephrologischen Symptomatologie diskutiert.

Abschließend wird auf die Möglichkeit eines sekundären M. FABRY bzw. eines Pseudo-FABRY hingewiesen.

Literatur

1 BARTIMMO, E.E., M. GUISAN, and K.M. MOSER: Pulmonary Involvement in Fabry's Disease: A Reappraisal. Amer. J. Med. 53, 755 (1972).

2 BASS, B.H.: Angiokeratoma Corporis Diffusum Brit. Med. J. 8, 1418 (1958).

3 BETHUNE, J.E., P.L. LANDRIGAN, and C.D. CHIPMAN: Angiokeratoma Corporis Diffusum universale in Two Brothers New Engl. J. Med. 264, 1280 (1961).

4 BISCHOFF, A., U. FIERZ, F. REGLI, and J. ULRICH: Peripher-neurologische Störungen bei der Fabryschen Krankheit. Klin. Wschr. 46, 666 (1968).

5 BRADY, R.O., A.E. GAL, R.M. BRADLEY, E. MARTENSSON, A.L. WARSHAW, and L. LASTER: Enzymatic Defect in Fabry Disease (Ceramidetrihexosidase Deficiency). New Engl. J. Med. 276, 1163 (1967).

6 BRADY, R.O., J.F. TALLMAN, W.G. JOHNSON, A.E. GAL, W.R. LEAHY, J.M. QUIRK, and A.S. DEKABAN: Replacement Therapy for inherited Enzyme Deficiency. New Engl. Med. 289, 9 (1973).

7 BURDA, C.D., und P.R. WINDER: Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale in Female Subjects. Amer. J. Med. 42, 293 (1967).

8 CLARKE, J.T.R., R.D. GUTTMANN, L.S. WOLFE, J.G. BEAUDOM, and D.D. MOREHOUSE: Enzyme Replacement Therapy by renal Allotransplantation in Fabry's Disease. New Engl. J. Med. 87, 1215 (1972).

9 COLLEY, J.R., D.L. MILLER, M.S.R. HUTT, H.J. WALLACE, and H.E. de WARDENER: The Renal Lesion in Angiokeratoma Corporis Diffusum.
Brit. Med. J. 8, 1266 (1958).

10 COLOMBI, A., A. KOSTYAL, R. BRACHER, F. GLOOR, R. MAZZI, and H. THÖLEN: Angiokeratoma Corporis Diffusum - Fabry's disease.
Helv. Med. Acta. 34, 67 (1971).

11 CURRY, H.B., and T.L. FLEISHER: Angiokeratoma Corporis Diffusum - A case Report. J.A.M.A. 175, 864 (1961).

12 DANEHOWER, CH.C., and D.G. MAYER: Angiokeratoma Corporis Diffusum. Arch. Derm. 94, 628 (1966).

13 DEMPSEY, H., M.W. HARTLEY, J. CARROLL, J. BALNIT, R.E. MILLER, and W.B. FROMMEYER: Fabry's Disease.
Ann. Int. Med. 63, 1059 (1965).

14 DENK, R. und G. SOLLBERG: Skelettmuskelbefunde beim Angiokeratoma corporis diffusum. Hautarzt. 17, 248 (1966).

15 DESNICK, R.J., K.Y. ALLEN, R.L. SIMMONS, J.S. NAJARIAN, and W. KRIVIT: Treatment of Fabry's disease: Correction of the enzymatic deficiency by renal transplantation.
J. Lab. Clin. Med. 78, 989 (1971).

16 DESNICK, R.J., G. DAWSON, S.J. DESNICK, CH.C. SWEELEY, and W. KRIVIT: Diagnosis of Glycosphingolipidosis by Urinary-Sediment Analysis. New Engl. J. Med. 284, 739 (1971).

17 DESNICK, R.J., R.L. SIMMONS, K.Y. ALLEN, J.E. WOODS, C.F. ANDERSON, J.S. NAJARIAN, W. KRIVIT: Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation: Fabry's. Surgery. 72, 203 (1972).

18 DUBACH, U.C., und F. GLOOR: Fabry-Krankheit.
Dtsch. Med. Wschr. 91, 241 (1966).

19 FERRANS, V.J., R.G. HIBBS, and CH. D. BURDA:
The Heart in Fabry's Disease.
Amer. J.

20 FESSAS, PH., M.M. WINTROBE, and G.E. CARTWRIGHT:
Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale.
A.M.A. Arch. Intern. Med. 95, 469 (1955).

21 FRANCESCHETTI, A.TH., M. Philippart, and A. FRANCESCHETTI:
A Study of Fabry's Disease. Dermatologica. 138,
209 (1969).

22 FROST, PH., G.L. SPAETH, and Y. TANAKA: Fabry's Disease:
Glycolipid Lipidosis. Arch. Intern.Med. 117, 440 (1966).

23 FROST, PH., Y. TANAKA, G.L. SPAETH: Fabry's Disease -
Glykolipid - Lipidosis. Amer. J. Med. 40, 618 (1966).

24 GEMMINGEN, G.V., R.R. KIERLAND, und J.M. OPITZ:
Angiokeratoma Corporis Diffusum.
A.M.A. Arch. Derm. 91, 206 (1965).

25 GOERZ, G., K.H. VOGELBERG,und R. HAENSCH: Angiokeratoma
Corporis Diffusum (Fabry) - Lipoid - Thesaurismose -
Arch. Derm. Forsch. 240, 394 (1971).

26 HAMBURGER, J., J. DORMONT, H. de MONTERA, and N. HINGLAIS:
Sur une singulière malformation familiale des
l'épithélium rénal.
Schweiz. Med. Wschr. 94, 871 (1964).

27 HARTLEY, M.W., and R.E. MILLER: Renal and Vascular
Changes in Fabry's Disease, a Dysphosph olipidosis.
J. Cell.Biol. 19, 31 A (1963).

28 HARTLEY, M.W., R.E. MILLER, and C.H. LUPTON: Light and Electron Microscopy of the Kidney in a Case of Fabry's Disease. Lab. Invest. 12, 850 (1963).

29 HENRY, E.W., and C.R. Rally: The Renal Lesion in Angiokeratoma Corporis Diffusum. Canad. Med. Ass. J. 89, 206 (1963).

30 HODGSON-JONES, J.S.: Angiokeratoma Corporis Diffusum: Proc. roy. Soc. Med. 57, 105 (1964).

31 HOFMANN, A., und W. HAUSER: Angiokeratoma Corporis Diffusum mit cerebralen Manifestationen. Dtsch. 7. Nervenheilk. 183, 351 (1962).

32 HORNBORTEL, H., and K. SCRIBA: Zur Diagnostik des Angiokeratoma Fabry mit kardio-vasorenalem Symptomenkomplex als Phosphatidspeicherungskrankheit durch Probeexzision der Haut. Klin. Wschr. 31, 68 (1953).

33 JENSEN, E.: On The Pathology of Angiokeratoma Corporis Diffusum. Acta path. microbiol. scand. 68, 313 (1966).

34 JOHNSON, CH.W., und G.B. SHIPWORTH: Fabry's Disease. J.A.M.A. 208, 1190 (1969).

35 JOHNSTON, A.W., S.D.V. WELLER, and B.J. WARLAND: Angiokeratoma Corporis Diffusum. Arch. Dis. Childh. 43, 73 (1968).

36 KARR, W.J.: Fabry's Disease. Ann. J. Med. 33, 829 (1959).

37 KENDALL, R.F., R.C. DAVIDSON, and J. PFAFF: Angiokeratoma Corporis Diffusum. Arch. Derm. 86, 118 (1962).

38 KOCEN, R.S., und P.K. THOMAS: Peripheral Nerve Involvement in Fabry's Disease.
Arch. Neurol. 22, 81 (1970).

39 LEHNER, TH., and C.W.M. ADAMS: Lipid Histochemistry of Fabry's disease. J. Path. Bact. 95, 411 (1968).

40 MATALON, R., and A. DORFMAN, G. DAWSON, and CH.C. SWEELEY: Glycolipid and Mucopolysaccharide Abnormality in Fibroblasts of Fabry's Disease.
Science, 164, 1522 (1969).

41 MIYASAKI, K.: Renal Accumulation of Glycosphingolipids.
Nephron. 14, 456 (1975).

42 MÜLLEM van, P.J., und M. RUITER: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Haut bei Angiokeratoma corporis diffusum.
Arch. klin. exp. Derm. 226, 453 (1966).

43 MÜLLEM van, P.J., and M. RUITER: Histochemische Untersuchungen anläßlich der Lipoidspeicherung bei der sog. Fabry'schen Erkrankung.
Arch. klin. exp. Derm. 232, 148 (1968).

44 Mc NARY, W.F., and L.M. LOWENSTEIN: A Morphological Study of The Renal Lesion in Angiokeratoma corporis diffusum universale.
J. Urol. 93, 641 (1965).

45 PARKINSON, J.E., and A. SUNSHINE: Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale.
Amer. J. Med. 31, 951 (1961).

46 PERRELET, A., W.G. FORSSMANN, A.TH. FRANEESCHETTI, and CH. ROUILLER: A Study of Fabry's Disease.
Dermatologica. 138, 222 (1969).

47 PHILIPPART, M., ST.S. FRANKLIN, and A. GORDON: Reversal of an Inborn Sphingolipidosis (Fabry's Disease) by Kidney Transplantation.
Ann. Intern. Med. 77, 195 (1972).

48 PHILIPPART, M., L. SARLIEVE, and A. MANACORDA: Urinary Glycolipids in Fabry's Disease. Pediatrics. 43, 201 (1969).

49 PITTELKOW, R.B., R.R. KIERLAND, and H. MONTGOMERY: Angiokeratoma Corporis Diffusum. A.M.A. Arch. Derm. 71, 556 (1956).

50 RAE, A.J., J.C. LEE, and J. HOPPER, Jr.: Clinical and electron microscopic studies of a case of glycolipid lipoidosis. J. clin. Path. 20, 21 (1967).

51 RHODES, E.L.: Angiokeratoma Corporis Diffusum. Proc. roy. Soc. Med. 57, 43 (1964).

52 ROTH, J., E. SCHULZE, G. RAABE, und G. WALDMANN: Analytische Studie des M. Fabry. Virch. Arch. A. Path. Anat. Histol. 363, 287 (1974).

53 ROWE, J.W., J.J. GILLIAM, and TH. A. WARTHIN: Intestinal Manifestations of Fabry's Disease. Ann. intern. Med. 81, 628 (1974).

54 RUITER, M., und W.P. GROOT: Methods of Demonstration of Lipid Deposits in Angiokeratoma Corporis Diffusum. Dermatologica. 135, 75 (1967).

55 TABIRA, T., J. GOTO, and Y. KUROIWA: Neuropathological and Biochemical Studies in Fabry's Disease. Acta neuropath. 30, 345 (1974).

56 TONDEUR, M., and A. RÊSIBOIS: Fabry's Disease in Children. Virch. Arch. B. Zellpath. 2, 239 (1969).

57 URBAIN, G., M. PHILIPPART, and J. PEREMANS: Fabry's Disease With Hypogammaglobulinemia and Without Angiokeratomas. Arch. Intern. Med. 124, 72 (1969).

58 VINEYARD, W.R., and E.J. KAMIN: Angiokeratoma Corporis Diffusum. Arch. Derm. 82, 209 (1960).

59 VOGELBERG, K.H., H.G. SOLBACH, und F.A. GRIES: Lipoidchemische Untersuchungen beim Angiokeratoma corporis diffusum. Klin. Wschr. 47, 916 (1969).

60 WACHTEL, H.L., and J.R. MATTEI: Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale. Arch. Intern. Med. 114, 805 (1964).

61 WALLACE, R.D., and W.J. COOPER: Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale. Amer. J. Med. 39, 656 (1965).

62 WEICKSEL, J.: Angiomatosis bzw. Angiokeratosis universalis. Dtsch. Med. Wschr. 27, 898 (1925).

63 WISE, D., H.J. WALLACE, and E.H. JELLINEK: Angiokeratoma corporis diffusum. Quart. J. Med. 31, 177 (1962).

64 WITSCHEL, H. und W. MEYER: Morbus Fabry. Klinische und pathologische Untersuchungen eines Falles. Klin. Wschr. 46, 305 (1968).

Patienten	Fall 1	Fall 2	Fall 3
Geschlecht	m	m	m
Alter (Jahre)	35	40	34
Manifestations-alter (Jahre)	29	37	31
Beteiligungen			
Haut	(+)	ø	++
Niere	+++	++	(+)
Nervensystem	++	(+)	+++
Augen	(+)	ø	+
Blutdruck	250/140	130/80	120/85

Tab. 1: Tabellarische Zusammenstellung der wichtigsten klinischen Daten der drei eigenen untersuchten Fälle

Patienten	Fall 1	Fall 2	Fall 3
Proteinurie (mg/dl)	250-500	250-1000	50
Glucosurie (mg/dl)	75	120	0
Leukozyturie (pro Gesichtsfeld)	3-4	14-16	2-4
Erythrozyturie (pro Gesichtsfeld)	6-8	18-20	6-8
Max. Spezifisches Gewicht	1005	1007-1011	1025
C_{Kr} (ml/min./1,73 m^2)	2	42	102
S.-Kreatinin (mg/dl)	12,7	2,2	1,1
Phenolrottest (> 25 %)	%	7,5	26

Tab. 2: Tabellarische Zusammenstellung der wichtigsten Labordaten der drei eigenen untersuchten Fälle

Organmanifestation bei Morbus Fabry		
	N = 77	
Haut	69	(85 %)
Niere	51	(63 %)
Augen	50	(62 %)
Herz/Kreislauf	22	(27 %)
Nervensystem	22	(27 %)
Magen/Darm	5	(6 %)
Lymphknoten	2	(2 %)

Tab. 3: Prozentuale Zusammenstellung der Organmanifestation bei M. Fabry anhand der Weltliteratur

Symptomatologie bei M. Fabry

N = 77

Hämangiokeratoma corporis diffusum	69	(85 %)
Hyper-/Parästhesien an den Extremitäten	51	(63 %)
unklare, rezidivierende Fieberschübe	29	(36 %)
Hypo/Anhydrosis	12	(15 %)
Diarrhoen	12	(15 %)
Zentralnervöse Symptome	8	(10 %)
Gelenkschwellungen/-schmerzen	7	(9 %)

Tab. 4: Prozentuale Zusammenstellung der wichtigsten Symptome bei M. Fabry anhand der Weltliteratur

Erst-/bzw. Fehldiagnosen

N = 77

M. Fabry	52	(68 %)
akutes rheumatisches Fieber	12	(16 %)
akute/chronische Glomerulo-nephritis	8	(10 %)
Pyelonephritis	5	(6,5 %)
Pneumonie/Bronchitits Lungeninfarkt	4	(6,0 %)
M. Osler	2	(2,6 %)
nicht paralytische Poliomyelitis	2	(2,6 %)
Nephrotisches Syndrom	2	(2,6 %)
Herzinsuffizienz	2	(2,6 %)
Ragnend-Syndrom	1	(1,3 %)
lupis erythematodes	1	(1,3 %)
Sklerodermie	1	(1,3 %)
multiple Angiome	1	(1,3 %)
multiple Sklerose	1	(1,3 %)
Menningokokken-Menningitis	1	(1,3 %)
Apoplexie	1	(1,3 %)
Meniere'sche Erkrankung	1	(1,3 %)
Ataxie unklarer Genese	1	(1,3 %)
akute vestibuläre Neuritis	1	(1,3 %)
Chorio-retinitis toxoplasmatica	1	(1,3 %)
Kleinhirntumor	1	(1,3 %)
tipo chondradystophie	1	(1,3 %)
Herzinfarkt	1	(1,3 %)
unklare Magen-Darm-Erkrankung	1	(1,3 %)

Tab. 5: Prozentuale Aufschlüsselung der Erstdiagnosen und Fehldiagnosen der M. Fabry-Fälle der Weltliteratur

Patientenzahl: 77

N = 77

Häufigkeit nephrologischer Befunde bei M. Fabry

N = 77

	Erstuntersuchung	Folgeuntersuchung
Proteinurie	46 (60 %)	49 (64 %)
Glukosurie	1 (1,3 %)	—
Leukozyturie	20 (26 %)	22 (29 %)
Erythrozyturie	25 (32 %)	28 (36 %)
granulierte Zylinder	16 (21 %)	—
granulierte Makrophagen	19 (25 %)	—

	Erstuntersuchung	Folgeuntersuchung
Blutdruck	136/85 (n=48)	153/92 (n=6)
Niereninsuffizienz	28 (36 %)	30 (39 %)
Harnstoff (mg/dl)	95 (n=29)	303 (n=2)
Kreatinin (mg/dl)	4,3 (n=15)	10,35 (n=2)
C_{Kr} (ml/min/1,73 m^2)	65 (n=15)	29 (n=2)
C_{In} (ml/min/1,73 m^2)	68 (n=5)	—
C_{PAA} (ml/min/1,73 m^2)	32 (n=4)	—
Spez.-Gewicht	1013 (n=31)	1010 (n=2)

Tab. 6: Prozentuale Auswertung und Zusammenstellung der nephrologischen Befunde bei M. Fabry nach ihrer Häufigkeit anhand der Weltliteratur

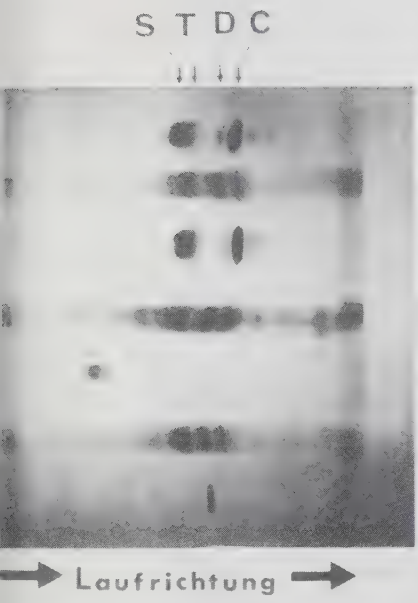
	GTG (g)	Gesamtlipide (mg)	Glykolipide (mg)	% Gesamtlipide bezogen auf GTG	% Glykolipide bezogen auf GTG
Niere 1 (Morbus FABRY)	2,14	940	44	44	2,06
Niere 2 (Vergleich)	9,4	2500	142	26,6	1,5

GTG = Gewebetrockengewicht

Tab. 7: Biochemisches Analysenergebnis vom Nierengewebe des eigenen Falles (Fall 1, T.) im Vergleich zu einer Kontrollniere aus dem Obduktionsgut

B I O C H E M I E

Qualitativ: (s. nebenstehendes Chromatogramm)



1 Test Cerebrosid (C)-Sulfatid (S)
2 Glykolipide der "Fabry-Niere"
3 Test Cerebrosid (C)-Sulfatid (S)
4 Glykolipide einer Phenacethin-Nephropathie
5 Test Tetrahexosid (T)
6 Glykolipide der "Fabry-Niere"
7 Test Lactocerebrosid (D)

Chromatogramm und Tabelle 8:

Fotokopie des Originalchromatogramms vom Nierengewebe des eigenen biochemisch untersuchten Falles im Vergleich zu standardisierten Testsubstanzen

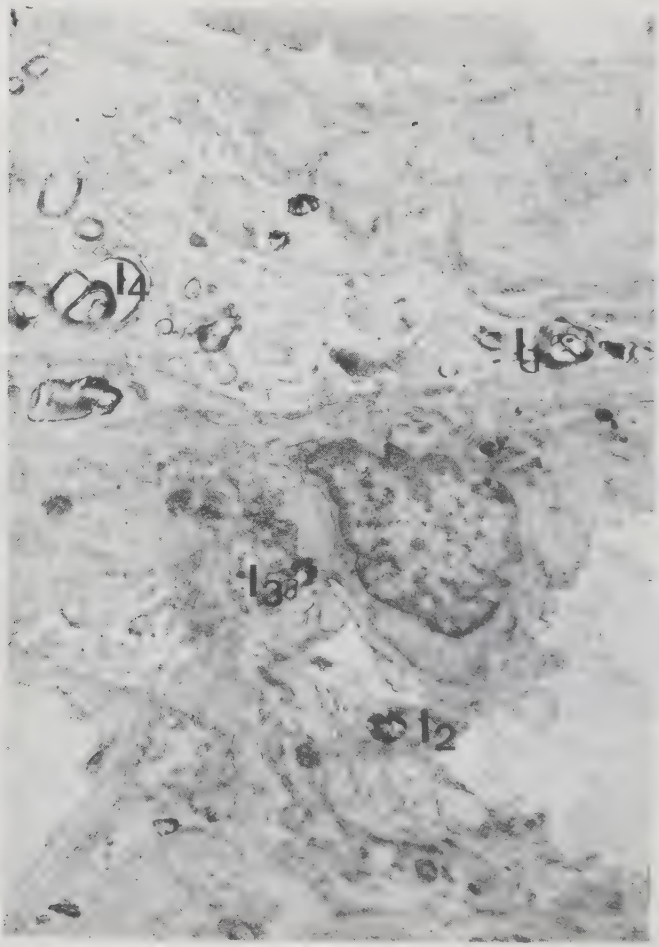


Abb.: 1 (2. Fall: W. H.)

Ausschnitt aus einem Glomerulum der Niere mit Lipidablagerungen vorwiegend im Perithel (L_1), geringgradig auch im Endothel (L_2) und Mesangium (L_3). Zahlreiche, freie Lipidkörper im Harnspalt (L_4)

Vergr.: 7.000-fach

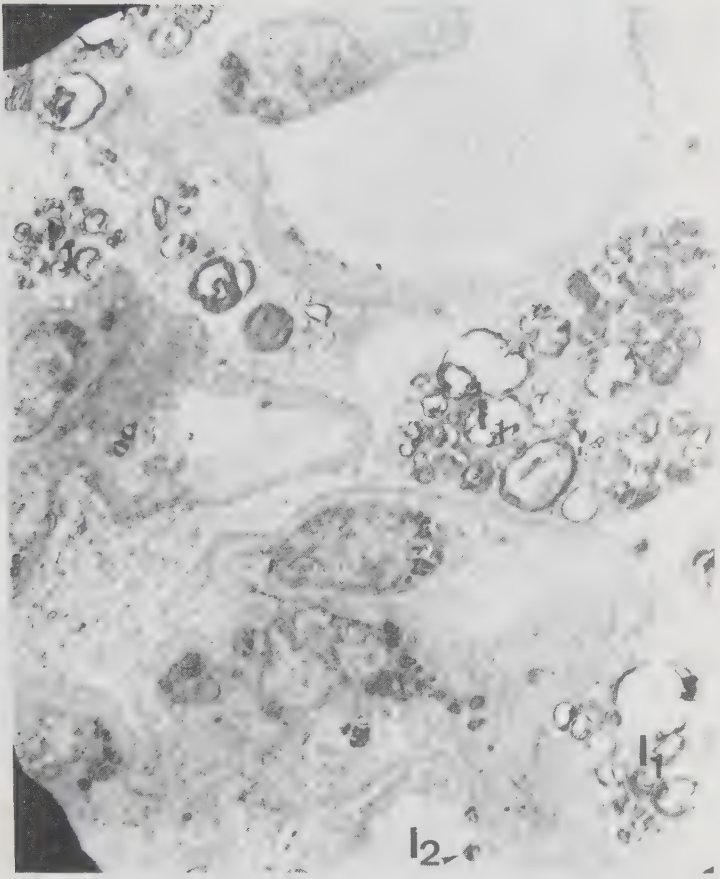


Abb.: 2 (2. Fall: W. H.)

Ausschnitt aus einem Glomerulum der Niere; dichtgepackte Lipidkörper im Perithel (L_1) und einzelne im Endothel (L_2)

Vergr.: 4.500-fach

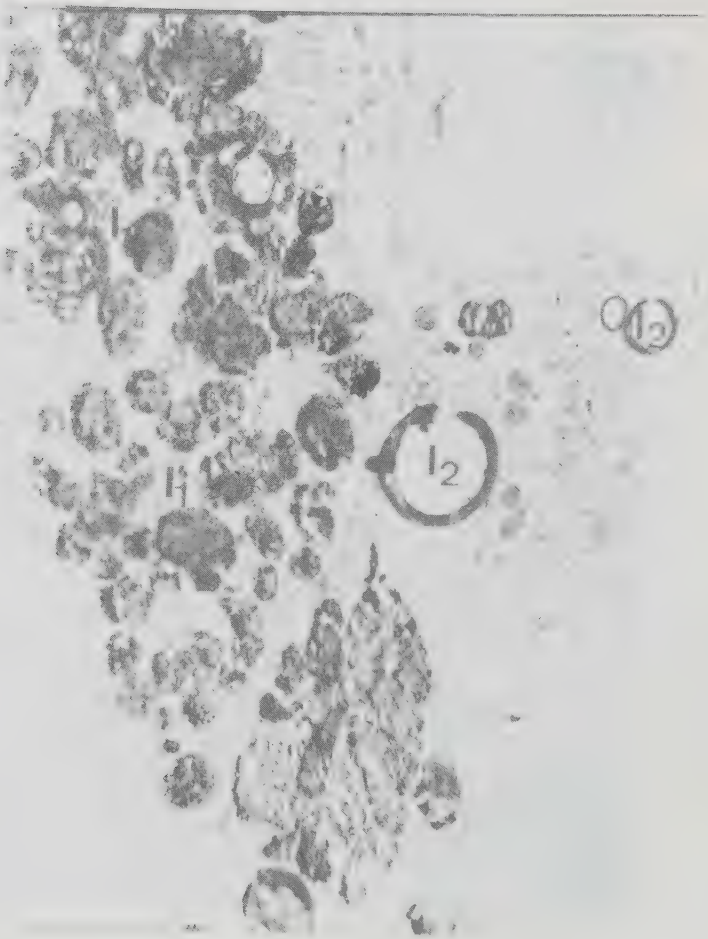


Abb.: 3 (2. Fall: W. H.)

Ausschnitt aus einem Glomerulum der Niere; dichtgepackte Lipidkörper im Perithel (L_1)
Einzelne freie Lipidkörper im Harnspalt (L_2)

Vergr.: 10.000-fach

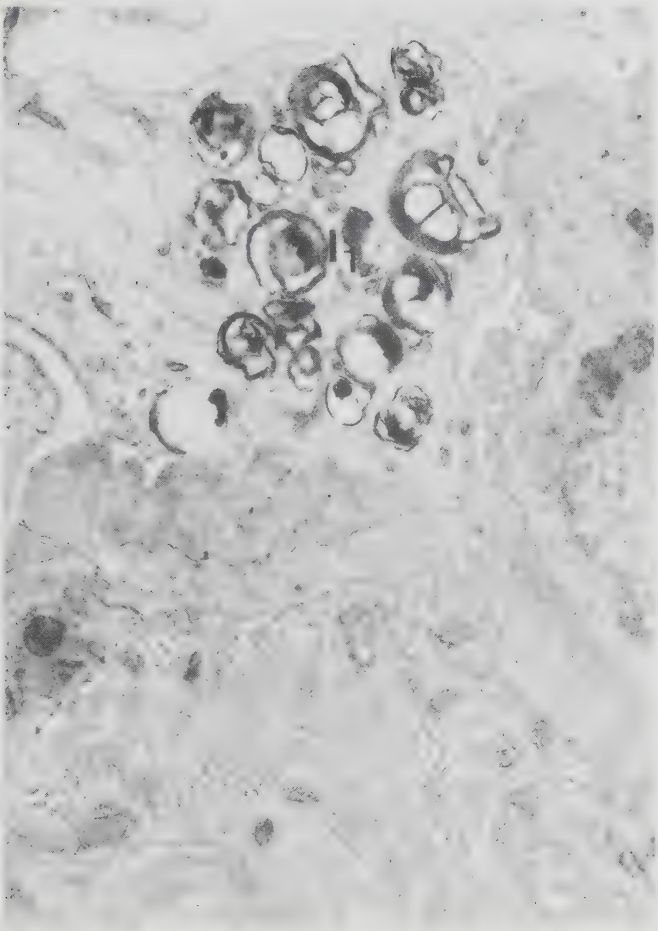


Abb.: 4 (2. Fall: W. H.)

Ausschnitt aus einem Glomerulum der Niere mit zahlreichen Lipidkörpern in einer Perithelzelle (L_1)

Vergr.: 15.000-fach

Abb.: 5 (2. Fall: W. H.)

Ausschnitt aus einem Glomerulum der Niere mit einem Lipidkörper in einem Perithelfortsatz (L_1), freier Lipidkörper im Harnspalt (L_1)
Basalmembran (bm)
Nukleus (n) einer Endothelzelle

Vergr.: 20.000-fach

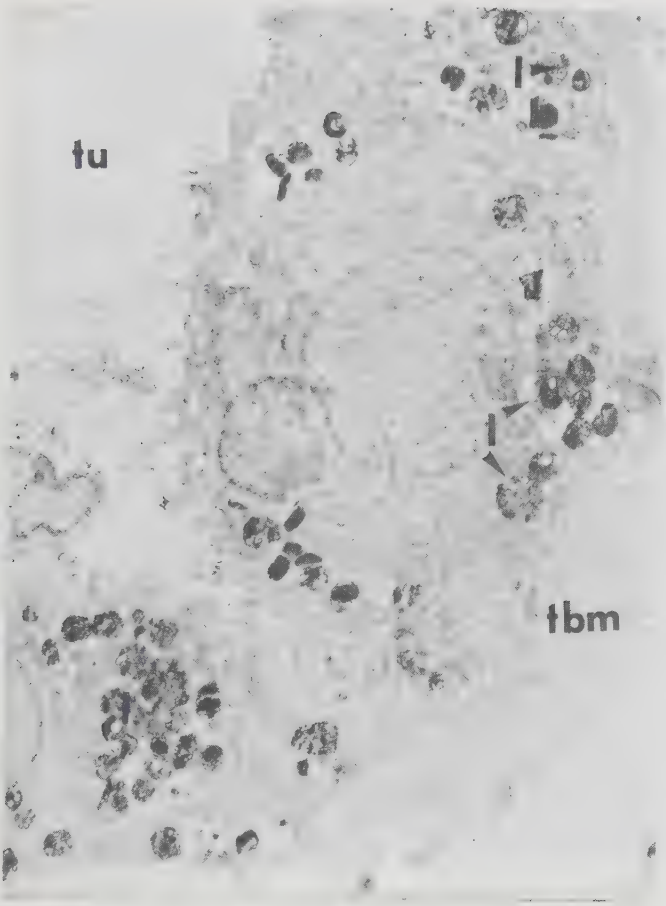


Abb.: 6 (2. Fall: W. H.)

Ausschnitt aus einem distalen Tubulus mit Lipidablagerungen in Lysosomen (L)
Tubuluslumen (tu), tubuläre Basalmembran (tbm)

Vergr.: 10.000-fach

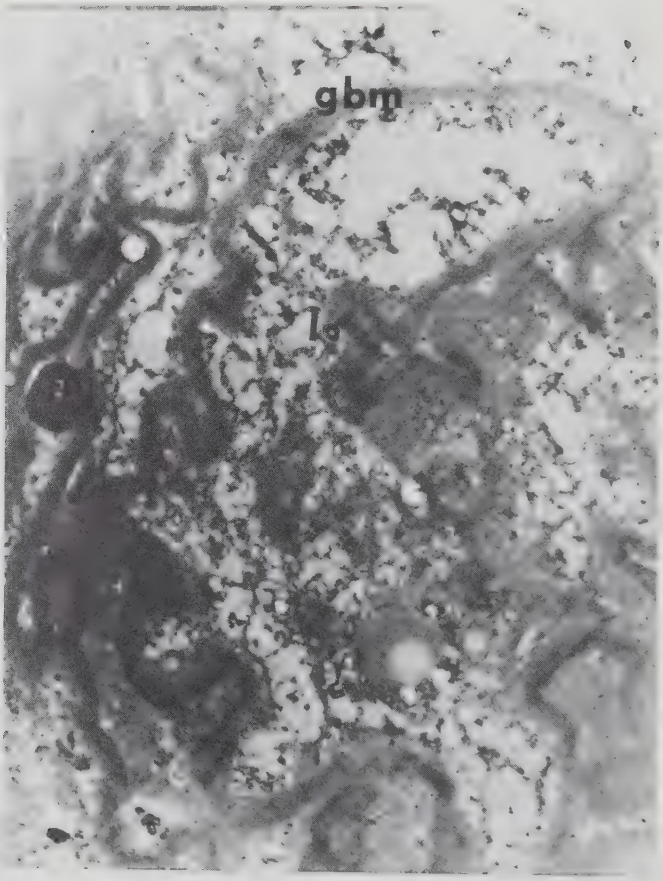


Abb.: 7 (1. Fall: T. K.)

Ausschnitt aus einem vollständig degenerierten Glomerulum der Niere, als Gerüst nur noch die glomeruläre Basalmembran erkennbar (gbm). Innerhalb der residualen Strukturen von Peri- und Endothelien Lipidmaterial (L).

Vergr.: 15.000-fach

Abb.: 8 (1. Fall: T. K.)

Ausschnittvergrößerung aus einem glomerulären Harnspalt (hs) mit freiem Lipidkörper (L) Perithel-Füßchen (pf); glomeruläre Basalmembran (gbm)
Plasmazelle (pz)

Vergr.: 30.000-fach

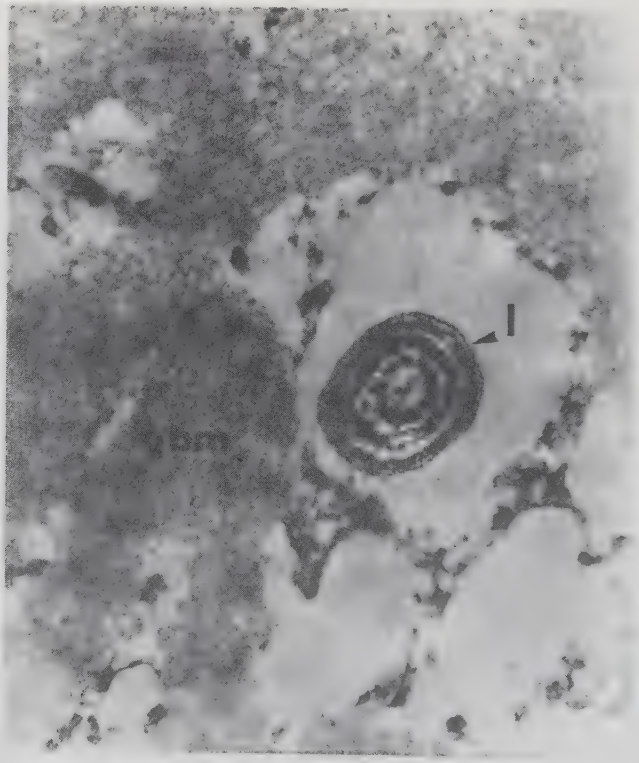


Abb.: 9 (1. Fall: T. K.)

Ausschnittvergrößerung aus einem degenerierten Glomerulum der Niere mit einem konzentrisch aufgebauten Lipidkörper (L) innerhalb von residualem Zytoplasma,
glomeruläre Basalmembran (gbm)

Vergr.: 45.000-fach

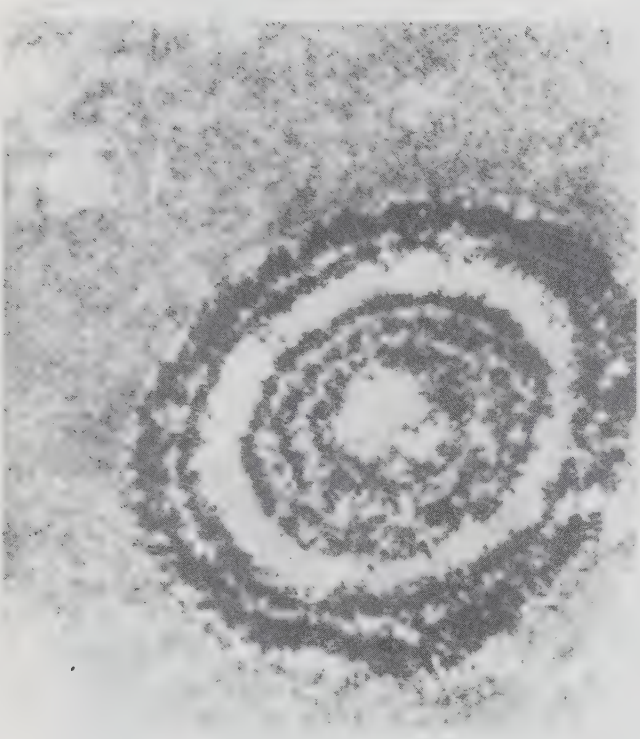


Abb.: 10 (1. Fall: T. K.)

Starke Vergrößerung eines konzentrisch gebauten Lipidkörpers in einem völlig degenerierten Glomerulum.

Vergr.: 70.000-fach

Abb.: 12 (1. Fall: T. K.)

Querschnitt einer Kapillare (ku) im Niereninterstitium. Kleiner Lipidkörper (L) in gequollenen Mitochondrien des Kapillarendothels (ke), Basalmembran (bm)

Vergr.: 30.000-fach

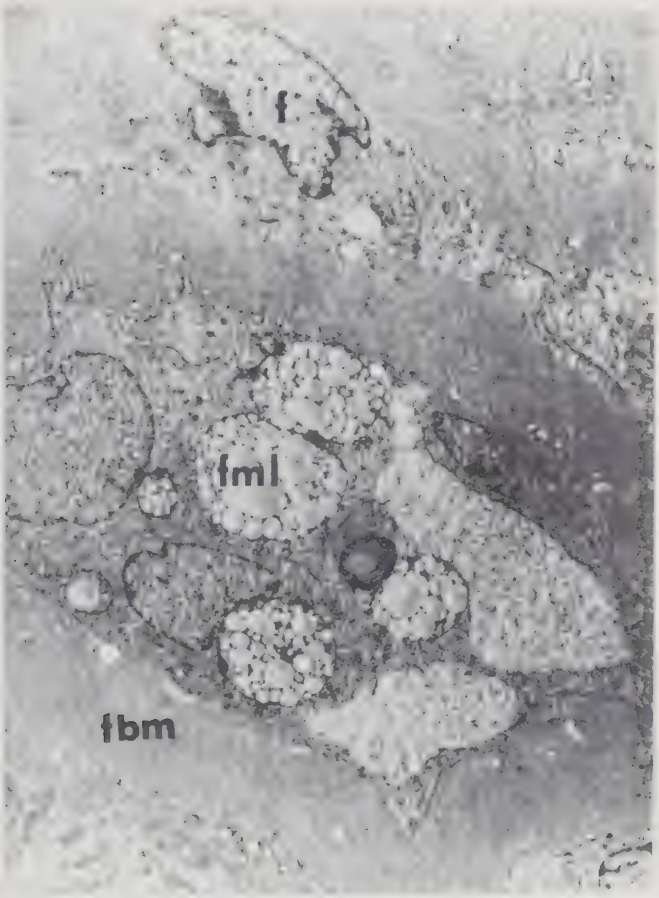


Abb.: 11 (1. Fall: T. K.)

Querschnitt eines atrophischen Tubulus mit umgebender, extrem verdickter tubulärer Basalmembran (tbm)
Große fettspeichernde Makrolysosomen (fml) im Zytoplasma der Tubuluszellen.
Fibrozyt des Interstitiums (f).
Vergr.: 7.000-fach

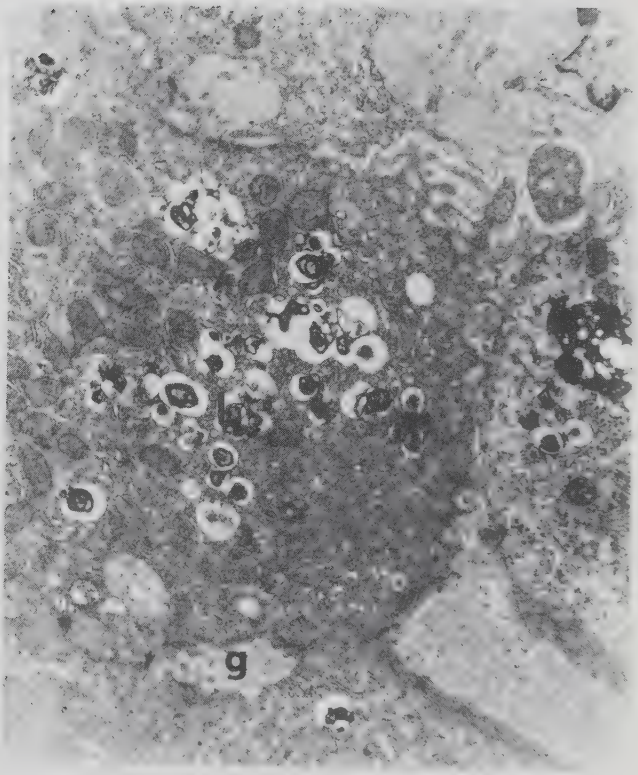


Abb.: 13 (1. Fall: T. K.)

Ausschnitt aus dem Leberparenchym mit zahlreichen Lipidablagerungen (L) in Hepatozyten. Gallekapillare (g).

Vergr.: 10.000-fach

Abb.: 14 (1. Fall: T. K.)

Ausschnitt aus dem Zytoplasma eines Hepatozyten mit zahlreichen, offensichtlich lysosomal gespeicherten Lipidablagerungen (L)

Vergr.: 30.000-fach

Abb.: 15 (1. Fall: T. K.)

Ausschnitt aus einer markhaltigen Nervenfaser des Nervus suralis mit Lipidablagerungen (L) im Axoplasma (a)
Markscheide (n)
Vergr.: 20.000-fach

Abb.: 16 (1. Fall: T. K.)

Schräg getroffener markloser Nerv aus dem Nervus suralis; Axon (a); dicht liegende, kleine Lipidkörper (L) im Axoplasma.

Vergr.: 20.000-fach

Danksagung
==========

Herrn Prof.Dr.med. S. Blümcke gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas sowie die wertvollen Anregungen und Hilfestellungen bei der Durchführung der Untersuchungen sowie Anfertigung der Arbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Chefarzt Dr. W. Cremer bedanken für seine Hilfestellung bei den mikroskopischen Untersuchungen sowie für seine ständige Bereitschaft zur Diskussion und seine Hilfe bei der Formulierung der Arbeit.

Frau Penkwitt danke ich für die technischen Arbeiten, insbesondere für die Herstellung und Vergrößerung der elektronenmikroskopischen Bilder.

Lebenslauf

Am 23. November 1929 wurde ich, Peter Atanassow, als Sohn des Landwirts Anton Atanassow und seiner Ehefrau Anna, geb. Grigorowa, in Gorno-Sahrane/Bulgarien geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Gorno-Sahrane wurde ich in das naturwissenschaftliche Gymnasium der Kreisstadt Kazanlak eingeschult und legte dort 1948 die Reifeprüfung (Abitur) ab.

Von 1949 bis 1958 war ich bei der bulgarischen Luftwaffe, wo ich zum Piloten ausgebildet und eingesetzt wurde. Als Hauptmann der Reserve verließ ich freiwillig die Armee, um 1958 das Studium der Medizin an der Universität Sofia aufzunehmen. Am 30.12.64 bestand ich dort mein medizinisches Staatsexamen.

Am 01.06.65 reiste ich in die Bundesrepublik Deutschland ein, um hier meine Weiterbildung zum Facharzt für Urologie zu betreiben.

Bis zur Niederlassung als Urologe war ich an folgenden Krankenhäusern tätig:

Vom 05.06.65 bis 16.06.66 Medizinalassistent Evangelisches Krankenhaus, Kirchen Sieg.

Vom 25.06.66 bis 15.01.67 Medizinalassistent St.-Lukas-Krankenhaus, Solingen.

Vom 15.01.67 bis 01.04.67 Medizinalassistent Marienhospital, Düsseldorf-Kaiserswerth.

Vom 01.04.67 bis 01.04.68 Assistent (Chirurgie) Ründerother Krankenhaus.

Vom 01.04.68 bis 30.09.68 Assistent (Urologie) Marien-Hospital, Oberhausen.

Vom 01.10.68 bis 30.04.71 Assistent (Urologie) Johanniter-Krankenhaus, Oberhausen.

Vom 01.05.71 bis 30.06.72 Oberarzt (Urologie) St.-Johannes-Hospital, Duisburg.

Am 24.08.71 erhielt ich meine Facharzt-Anerkennung für Urologie und am 25.03.74 die deutsche Approbation.

Seit dem 01.07.72 bin ich als niedergelassener Urologe in Duisburg tätig. Am 13.06.73 wurde ich deutscher Staatsbürger.

Seit dem 03.11.67 bin ich mit der Lehrerin Gisela Atanassow, geb. Müller, verheiratet. Wir haben 2 Kinder.